UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1957 — N° 61

UN CAS DE DIABÈTE INSULINO-RÉSISTANT AMÉLIORÉ PAR LE BZ 55 (GLUCIDORAL)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 27 Mai 1957

PAR

Jeannine-Gilberte FOUINES

Née à Bordeaux (Gironde), le 23 Avril 1927.

Examinateurs de la Thèse :

MM. AUBERTIN, professeur..... *Président*

DE GRAILLY, professeur.....

LENG-LÉVY, agrégé..... *Juges*

LAVIGNOLLE, agrégé.....

BORDEAUX

IMPRIMERIE E. DROUILLARD

3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1957

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543917_0054

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1957 — N° 61

UN CAS DE DIABÈTE INSULINO-RÉSISTANT AMÉLIORÉ PAR LE BZ 55 (GLUCIDORAL)

THESE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 27 Mai 1957

PAR

Jeannine-Gilberte FOUINES

Née à Bordeaux (Gironde), le 23 Avril 1927.

Examinateurs de la Thèse :

MM. AUBERTIN, professeur..... *Président*

DE GRAILLY, professeur.....

LENG-LÉVY, agrégé..... *Juges*

LAVIGNOLLE, agrégé.....

BORDEAUX

IMPRIMERIE E. DROUILLARD

3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1957

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPERIÉ, CHELLE, G. PORTMANN.

DOYEN : M. SIGALAS. — **ASSESSEUR** : M. TAYEAU.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS, BEAUVIEUX, CREYX, MAURIAC BONNIN, GOLSE.

PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.	
G. PORTMANN	Clinique d'oto-rhino-laryngologie
F. PAPIN	Clinique chirurgicale
R. SIGALAS	Zoologie et parasitologie
E. AUBERTIN	Clinique médicale et des maladies infectieuses
X. J. DUBECQ	Clinique odonto-stomatologique
G. VITTE	Pharmacie
R. FABRE	Physiologie
P. DELMAS-MARSALET	Clinique des maladies nerveuses et mentales
C. JOULIA	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
M. RIVIÈRE	Clinique d'accouchements
R. DE GRAILLY	Clinique médicale
R. DARGET	Clinique des maladies des voies urinaires
P. DERVILLÉE	Médecine légale et médecine du travail
A. FONTAN	Clinique médicale des maladies des enfants
F. PIECHAUD	Hygiène et Clinique de la tuberculose
C. PIFFAULT	Physique médicale et pharmaceutique
R. CASTAGNOU	Toxicologie et hygiène appliquée
J. REBOUL	Electroradiologie et clinique d'électricité médicale
L. MASSE	Clinique chirurgicale
R. GIRARD	Botanique et cryptogamie

MM.	
P. MESNARD	Chimie
R. DUFOUR	Anatomie
P. BROUSTET	Clinique médicale
J. MAGENDIE	Clinique gynécologique
F. TAYEAU	Chimie biologique et médicale
G. MAYER	Anatomie générale et histologie
P. BLANQUET	Physique pharmaceutique (T. P.)
R. SARIC	Pathologie générale et expérimentale
L. POUYANNE	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
J.-J. DUBARRY	Hydrologie thérapeutique et climatologie
F.-J TRAISSAC	Thérapeutique
R. PAUTRIZEL	Immunologie (T. P.)
G. MOUSTARDIER	Bactériologie
A. LACHAPELLE	Carcinologie
P. CAZAUX	Hydrologie pharmaceutique (T. P.)
E. BESSIÈRE	Clinique ophtalmologique
H. LÉGER	Anatomie pathologique et microscopie clinique
J. MASQUELIER	Matière médicale
G. MORETTI	Médecine et hygiène tropicales et Clinique des maladies exotiques

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

M. MAHON (Obstétrique), Mlle ROUGIER (Physiologie), M. DESPONS (Oto-rhino-laryngologie), M. LAUMONIER (Médecine opératoire).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

MM.	
R. GOLSE	Pharmacie (1re Section)
F. RIGAUD	Anatomie
F. NEUZIL	Biochimie médicale
J. FAURE	Pathologie expérimentale

MM.	
R. QUILICHINI	Pharmacie (2e Section)
R. STOLL	Histologie
H. GABANIE	Anatomie
J. DUHAMEL	Physique médicale
P. ROMAIN	Pharmacie (1re Section)

CHARGÉS DES FONCTIONS DE MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

MM. J. MARQUEVIELLE (Biochimie médicale); J. BIRABEN (Anatomie pathologique)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.	
P. LE COULANT	Dermatologie et syphiligraphie
M. BERGOUIGNAN	Médecine générale
J. LENG-LEVY	Médecine générale
J. CHAVANNAZ	Chirurgie générale
P. VERGER	Pédiatrie et puériculture
J. LANGE	Urologie
L. CHASTRUSSE	Obstétrique
P. L'EPÉE	Médecine légale et médecine du travail
J. VILLAR	Chirurgie générale
R. TINGAUD	Chirurgie générale
J. DEPAULIS	Chirurgie générale

MM.	
P. LAVIGNOLLE	Médecine générale
G. FAUGÈRE	Obstétrique
P. BENOIT	Odonto-stomatologie
C. MARTIN-DUPONT	Médecine générale
J. DAVID-CHAUSSE	Médecine générale
J. RIVIÈRE	Médecine générale
P. DARMAILLACQ	Chirurgie générale
L. CORCELLE	Ophtalmologie
M. PORTMANN	Oto-rhino-laryngologie
P. FREOUR	Pneumo-phtisiologie
M. BLANC	Neurologie et psychiatrie

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Obstétricie sociale	MAHON
Médecine opératoire	LAUMONIER
Oto-rhino laryngologie	DESPONS
Accouchements	CHASTRUSSE, FAUGÈRE
Puériculture	VERGER, PERY
Législation pharmaceutique	COUSTOU
Cryptogamie	LAUBIE
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique analytique	NIVET
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	VILLAR, CHAVANNAZ, TINGAUD, LAPORTE

	MM
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Physiologie	Mme LINQUETTE
Toxicologie et Hygiène	Mlle LARCEBAU
Phytopharmacie	CORTESI
Droit médical international	AUBY
Médecine légale	L'EPEE
Séméiologie médicale	J. RIVIÈRE
Séméiologie chirurgicale	DEPAULIS
Embryologie	STOLL
Bactériologie	DULONG DE ROSNAY
Pathologie médicale	BERGOUIGNAN, LENG-LEVY, LAVIGNOLLE

Le Secrétaire principal de la Faculté : André GAYRAUD

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

Avec toute mon affection et ma reconnaissance.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A LA MÉMOIRE DE M. PIERRE BRUNETEAU

ANCIEN INTERNE EN PHARMACIE DES HÔPITAUX DE BORDEAUX

LAURÉAT DE LA FACULTÉ

LAURÉAT DE L'ACADÉMIE FRANÇAISE

CHEVALIER DES PALMES ACADÉMIQUES

Qui nous a aidé dans ce travail.
Notre respectueuse reconnaissance.

AU DOCTEUR C. DUMEAU ET MADAME

Avec notre amitié.

AU DOCTEUR LAVIAL

ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX (MÉDAILLE D'OR)

ANCIEN CHEF DE CLINIQUE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

CROIX DE GUERRE

A qui nous devons l'inspiration et la réalisation de cette thèse.
Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude pour l'aide bienveillante qu'il nous a toujours témoignée.

A NOS MAITRES

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE DOCTEUR A. LAVIGNOLLE

AGRÉGÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

MONSIEUR LE DOCTEUR J. LENG-LÉVY

AGRÉGÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'ORDRE DE LA LIBÉRATION

KING'S MEDAL FOR COURAGE IN THE CAUSE OF FREEDOM

CHEVALIER DES PALMES ACADÉMIQUES

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DE GRAILLY

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

MEMBRE CORRESPONDANT DE LA SOCIÉTÉ MÉDICALE

DES HÔPITAUX DE PARIS

MÉDECIN DE LA FONDATION BERGONIÉ (CENTRE ANTICANCÉREUX)

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CHEVALIER DE L'ORDRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

OFFICIER DES PALMES ACADÉMIQUES

CHEVALIER DU MÉRITE MILITAIRE

Hommage respectueux.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. AUBERTIN

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
ET DES MALADIES INFECTIEUSES

MÉDECIN DES HÔPITAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE 1914-1918

OFFICIER DES PALMES ACADÉMIQUES

CHEVALIER DE L'ORDRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

Qui nous fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.
Avec notre admiration et nos remerciements respectueux.

UN CAS DE DIABÈTE INSULINO-RÉSISTANT AMÉLIORÉ PAR LE B. Z. 55 (GLUCIDORAL)

INTRODUCTION

Nous avons eu l'occasion, dans les services de l'Hôpital de Niort, d'étudier avec le Docteur Lavial un cas de diabète insulino-résistant. Ce diabète, initialement bénin, n'a pu être réduit par 120 unités d'insuline ordinaire avec un régime à 150 g d'hydrates de carbone par jour.

L'insulino-résistance fut démontrée par une courbe typique d'hypoglycémie insulinique. Ce diabète a été cliniquement équilibré par le Glucidoral. Après cinq mois de traitement, une deuxième courbe d'hypoglycémie provoquée, faite dans les mêmes conditions que la précédente, paraît démontrer une sensibilité normale à l'insuline.

Cette observation nous a paru présenter un caractère assez exceptionnel pour pouvoir être rapportée et discutée en détail, tant en ce qui concerne la cause de cette insulino-résistance que sa disparition sous l'influence des sulfamides hypoglycémiants.

Notre travail développera donc les points suivants :

I. Exposé de notre observation et celle de M. E. Azerad.

II. Les principaux facteurs connus d'insulino-résistance ; le rôle possible du glucagon et de l'insulinase dans l'insulino-résistance.

III. Les sulfamides hypoglycémiants. Hypothèses sur leur mécanisme d'action.

IV. Discussion de l'observation à la lumière de ces deux derniers paragraphes.

V. Conclusions.

OBSERVATIONS

Observation I

Diabète insulino-résistant équilibré au BZ 55.

Mme C... (Célina), cinquante-huit ans, La Charrière (Deux-Sèvres) :

Ce diabète apparaît cliniquement en 1951 (amaigrissement, polyurie, polydipsie, prurit vulvaire). La malade suit alors un régime de relative réduction hydrocarbonée qui améliore son état. Le régime est relativement imprécis et mal suivi.

En juillet 1956, à la suite de surmenage, recrudescence du diabète. Elle urine environ un litre et demi par jour, il n'y a pas d'acétone. Elle suit un régime à 150 g d'hydrates de carbone et la glycosurie aurait été alors supérieure à 50 g par vingt-quatre heures. Elle reçoit alors 20 unités midi et soir d'insuline ordinaire et les quantités d'insuline sont augmentées, si bien qu'au dixième jour de traitement, elle reçoit 65 unités par jour (20 + 25 + 20), la glycosurie étant d'environ 5 g par jour (0 + 5 + 0).

Après une passagère phase de réduction de la glycosurie avec très légers malaises hypoglycémiques, la glycosurie augmente progressivement, ce qui conduit le Docteur Maneyrol à augmenter parallèlement et progressivement les doses d'insuline ordinaire. Avec 40 + 40 + 40, soit 120 unités par jour, la malade élimine environ de 80 g à 120 g de sucre par vingt-quatre heures avec un régime à 150 g d'hydrates de carbone bien suivi. Des glycémies sont alors faites et montrent le 21 août 1956 : 3,54 g, et le 25 août 1956 : 3,10 g de glycémie à jeun.

C'est alors que la malade nous est adressée, le 1er septembre 1956, en observation à l'hôpital.

Dans ses antécédents, aucune maladie notable. La malade a eu cinq enfants, le quatrième, en 1931, pesait 4,500 kg, le cinquième, en 1935, pesait 3,500 kg. Ménopausée à trente-sept ans. Son mari est diabétique et a eu récemment une congestion pulmonaire.

Examen du 1er septembre 1956 : La malade a un aspect floride. La température est normale. Légère tendance psychasthénique. Quelques crampes dans les membres inférieurs, baisse de l'acuité visuelle, diminution de l'amplitude des réflexes rotuliens et achiliens, sans troubles moteurs ni sensitifs objectifs.

La langue est propre, la denture atteinte de pyorrhée, le foie est de volume normal, pas de troubles digestifs, la région du pancréas est insensible à la pression.

Le cœur est normal, légère diminution de l'amplitude oscillométrique aux membres inférieurs. T. A. : 14-8, pouls à 80. Appareils pulmonaire et urogénital normaux. Pas d'hirsutisme. Pas de furonculose. Résorption normale des injections d'insuline sans lipo-dystrophie.

La téléradiographie pulmonaire est normale. La radiographie du crâne face et profil montre une légère calcification de la faux du cerveau dans son quart antérieur. La selle turcique est normale. Cette image radiologique peut faire penser à un syndrome de Morgagni-Morel fruste si l'on en rapproche la ménopause précoce à trente-sept ans et la légère psychasthénie.

Avec 120 unités d'insuline ordinaire (Endopancrine) réparties en 3 injections de 40 unités à 8 heures, 12 heures et 20 heures, elle présente une glycosurie à 106 g par vingt-quatre heures avec un régime comprenant 150 g d'hydrates de carbone. La réaction de l'acétone au céto-réactif est fortement positive, il n'y a pas d'albumine urinaire.

Le 2 septembre 1956, glycosurie : environ 100 g par vingt-quatre heures (26,5 + 29,7 + 44,7).

Le 3 septembre 1956, on pratique une courbe de glycémie spontanée : la malade ne reçoit pas d'insuline le matin et

reste à jeun. Elle n'a donc ce jour là que 80 unités d'insuline et 130 g d'hydrates de carbone. La glycosurie est de 71,83 g (9,47 + 6,82 + 55,54).

La courbe de glycémie spontanée faite pendant cinq heures part de 2,75 g, passe par un minimum de 2,14 g au bout de trois heures et revient à 2,60 g après cinq heures en passant par deux maxima, l'un à 2,92 g au bout d'une heure, l'autre à 2,82 g au bout de quatre heures.

Le 4 septembre 1956, le lendemain, dans les mêmes conditions, on fait une courbe d'hypoglycémie après injection de 12 unités intraveineuses d'insuline. La malade reçoit ce jour, au total 92 unités d'insuline, 130 g d'hydrates de carbone et présente une glycosurie de 59,30 g.

La courbe glycémique est étudiée pendant trois heures et demie et la moyenne des chiffres obtenus (2,85 g) est nettement supérieure à la moyenne de la courbe précédente (2,58 g). La glycémie de base 2,95 g passe brutalement par un maximum à 3,45 g au bout de quarante-cinq minutes (phase de Thayssen) et retombe au bout d'une heure à 2,64 g, puis oscille entre 2,64 g et 2,75 g, avec un maximum à 2,82 g et un minimum à 2,33 g à la troisième heure.

Le diabète est fortement insulino-résistant et non seulement cette insulino-résistance est absolue, mais on peut même affirmer que l'insuline a une action directement ou indirectement aggravante sur le diabète puisqu'elle concourt à majorer la glycémie et à faire apparaître l'acétonurie.

On cherche à apprécier l'état des fonctions surrénales en raison du rôle que peut jouer l'hypercorticisme dans l'insulino-résistance. Cliniquement, pas de virilisme. T. A. : 14-8. On fait donc les stéroïdes urinaires les 5 et 6 septembre.

17-cétostéroïdes : 6,80 mg par vingt-quatre heures le 5 ; 7 mg le 6 septembre 1956.

17-hydroxystéroïdes : 2,45 mg le 5; 2,35 mg le 6 septembre 1956.

Chiffres normaux.

La malade est mise le 11 septembre 1956 à un régime comprenant 120 g d'hydrates de carbone.

Le 5 septembre 1956, on supprime l'insuline, avec un régime à 150 g d'hydrates de carbone, la malade urine 91,3 g de sucre

par vingt-quatre heures. Glycémie à jeun : 2,88 g ; urée sanguine : 0,30 g ; cholestérol : 1,70 g.

Le 6 septembre 1956, la malade prend 5 comprimés de Glucidoral et reste au même régime à 150 g d'hydrates de carbone. La glycosurie quotidienne est de 72,45 g.

Le lendemain et les jours suivants la malade prend 3 comprimés de Glucidoral par jour.

Le 7 septembre 1956, la glycosurie quotidienne est de 62,10 g avec 150 g d'hydrates de carbone.

Le 11 septembre 1956, la glycosurie quotidienne est de 11,40 g avec 120 g d'hydrates de carbone.

Le 13 septembre 1956, la glycosurie quotidienne est de 8,60 g avec 120 g d'hydrates de carbone.

Le 13 septembre 1956, glycémie à jeun : 1,96 g.

Le 14 septembre 1956, elle ne présente plus que des traces de sucre, pas d'acétone, pas d'albumine. Elle est mise à 2 comprimés de Glucidoral.

Le 19 septembre 1956, glycémie : 1,73 g.

Le 26 septembre 1956, la malade a reçu depuis le 6 septembre 1956, en vingt et un jours, 52 comprimés de Glucidoral (5 comprimés le premier jour, 3 pendant sept jours, 2 pendant treize jours). Sucre : traces ; acétone : 0 ; albumine : 0. Bon état général. Poids : 69 kg. On fait continuer le Glucidoral à 2 comprimés par jour et on prescrit une série de bévitine à 100 mg : une injection par jour pendant dix jours. Le 29 septembre 1956, glycémie : 1,88 g.

Le 1er octobre 1956, électrophorèse : pas d'anomalie caractérisée du diaphragme électrophorétique en dehors d'une certaine tendance à l'augmentation des protéines bêta.

Fractions protidiques, dosage colorimétrique et fractionnement par le sulfite de soude (Ardry) :

Protides totaux	70,5 g	Normalement	75 g
Albumine	42,5 g	—	47 g
Globulines alfa	8,5 g	—	7,6 g à 10,7 g
— bêta	10,5 g	—	8,1 g à 9 g
gamma .	9 g	—	7,4 g à 10 g

Le 16 octobre 1956, glycémie à jeun : 1,17 g; urée sanguine : 0,41 g.

Le 2 février 1957, glycémie à jeun : 1,42 g. Pas d'albumine, pas de sucre dans les urines.

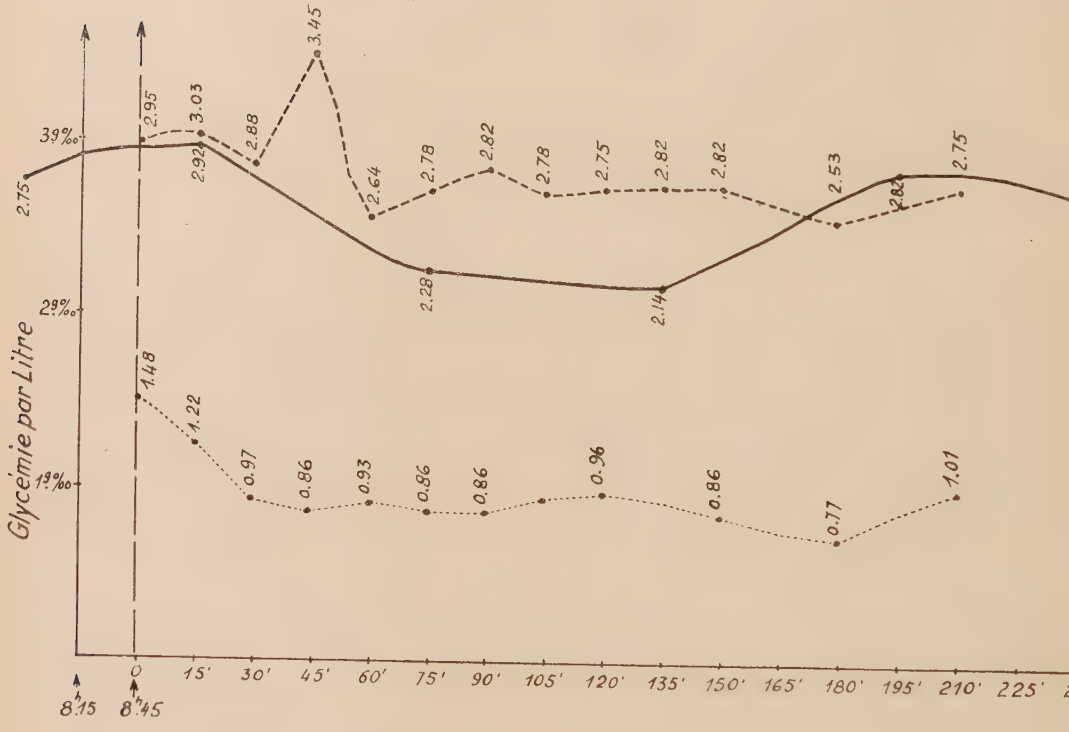
Numération formule normale. Très bon état général. Depuis sa sortie de l'hôpital, le 15 septembre 1956, la malade suit un régime à 120 g d'hydrates de carbone par jour et continue à prendre 2 comprimés de Glucidoral par jour tous les jours.

Le 9 février 1957, on fait une nouvelle courbe d'hypoglycémie, la malade étant à jeun et n'ayant pas pris de Glucidoral depuis la veille. La glycémie de base est de 1,48 g. On injecte 12 unités d'insuline intraveineuses. La glycémie descend à 0,86 g au bout de quarante-cinq minutes, puis oscille pendant cent trente-cinq minutes entre 0,96 g et 0,77 g, et, au bout de trois heures et demie, ne remonte qu'à 1,01 g. Elle semble donc être devenue après traitement par le Glucidoral assez nettement insulino-sensible, avec une phase de restauration glycémique assez paresseuse et une flèche d'hypoglycémie de 0,75 g.

En résumé, une malade de cinquante-huit ans, diabétique depuis au moins cinq ans, présente, après une passagère réduction de son diabète par un régime à 150 g d'hydrates de carbone et 65 unités d'insuline, une insulino-résistance progressive et totale qui s'est constituée en trois mois et demi environ. Cette insulino-résistance est prouvée cliniquement par l'inefficacité de la majoration des doses d'insuline de 65 à 120 unités, qui se traduit par l'accroissement de la glycosurie de 5 à 106 g. Avec le même régime à 150 g d'hydrates de carbone préformés et sans insuline, la glycosurie n'est plus que de 91 g. La courbe d'hypoglycémie provoquée montre une chute glycémique minime de 14,2 p. 100 et une flèche d'hyperglycémie paradoxale correspondant à l'horaire habituel de la phase de Thayssen. Après suppression totale de l'insuline et application d'un régime à 150 g puis à 120 g d'hydrates de carbone, ce diabète acido-cétosique est progressivement et complètement réduit en quarante jours environ par une cure continue de Glucidoral comprenant une dose totale de 46 g. La glycémie a baissé de 2,88 g à 1,17 g, la glycosurie de 91,30 g à zéro, avec disparition complète de l'acétone. Après une prise totale ininterrompue de 161 g de BZ 55 en cinq mois,

une nouvelle courbe d'hypoglycémie montre une sensibilité normale à l'insuline avec chute glycémique de 48 p. 100 et une quasi-disparition de la phase de Thayssen.

Nous devons noter la parfaite tolérance du Glucidoral sans aucun malaise hypoglycémique, sans altération du fonctionnement hépato-rénal et sans trouble hématologique.



Glycémie sans insuline
Glycémie avec insuline le 4-9-1956
Glycémie avec insuline le 9-2-1957

TABLEAU SYNOPTIQUE DE L'OBSERVATION

Dates cliniques	Régime	Traitement	Biologie
1951 : début du diabète.	Rég. relatif		
		Insuline :	
5 juillet 1956	150 g H de C	0	Glycosurie : > 50 g
15 — —	150 g —	20 + 20	
25	150 g —	20 + 25 + 20	Glyc. : 0 + 5 + 0
21 août 1956	150 g —	40 + 40 + 40	Glyc. : 80 à 120 g Glycémie : 3,54 g
25 — —	150 g —	40 + 40 + 40	Glycémie : 3,10 g
1er sept. 1956 : entrée à l'hôpital	150 g H de C	Insuline : 120 u. (40 + 40 + 40)	Acétone : + + + Glycosurie : 106,5 g
2 sept. 1956.....	»	»	— 100,7 g
3 sept. : courbe de glycémie spontanée	130 g H de C	0 + 40 + 40	— 71,83 g
4 sept. : courbe d'hypoglycémie	130 g —	12 + 40 + 40	— 59,3 g
5 sept. : dosage des stéroïdes urinaires ..	150 g —	Insuline : 0	— 91,3 g
6 septembre 1956	150 g H de C	*Glucidoral :* **5 comprimés**	Glycosurie : 72,45 g
7 — —	150 g —	3 —	— 62,10 g
8 — —	150 g —	3 —	— 47,10 g
9 — —	150 g —	3 —	— 36 » g
10 — —	150 g —	3 —	— 22,6 g
11 — —	120 g —	3 —	— 11,4 g
12 — —	120 g —	3 —	— 9,8 g
13 — —	120 g —	3 — 13 g	— 8,6 g Glycémie : 1,96 g
14 — —	120 g —	2 comprimés	
15 sept. : sortie de l'hôpital	120 g —	2 —	Glycosurie : traces Ac. : 0 Alb. : 0
29 septembre 1956	120 g —	29 g	Glycémie : 1,88 g
1er oct. : électrophorèse.	120 g —		
16 octobre 1956	120 g —	46 g	— 1,17 g
31 décembre 1956.....	120 g —	122 g	
2 février 1957 : numération globulaire....	120 g —	154 g	— 1,42 g Ac. : 0 Alb. : 0
9 février 1957 : 2e courbe d'hypoglycémie...	120 g —	161 g	Glycémie : 1,43 g

Observation II

(Observation XVII de E. Azerad, *Horizons Médicaux*, mars 1957.)

M^me^ L..., soixante et onze ans. Diabète datant de 1934, depuis longtemps traité à l'insuline. Au cours d'un premier séjour, est équilibrée avec un régime à 160 g d'hydrates de carbone et 40 unités d'I. P. Z. On la réhospitalise un mois plus tard pour une glycosurie importante atteignant 120 g par vingt-quatre heures. Les doses d'insuline sont élevées progressivement jusqu'à 90 unités sans que la glycosurie diminue. On associe alors le traitement par 2254 R. P., mais l'effet est nul. Après suppression des sulfamides on est conduit à utiliser des doses considérables d'I. O. et I. P. Z., au total 970 unités par jour, pour obtenir la disparition du sucre urinaire. On diminue alors prudemment les doses chaque jour tant que l'équilibre persiste ; mais à la dose de 310 unités, le sucre reparaît. On est de nouveau amené à administrer une dose quotidienne de 790 unités pour le faire disparaître totalement. A ce moment, nous décidons de poursuivre ces mêmes doses en y associant les sulfamides. Très rapidement se produisent de légers malaises qui nous montrent la possibilité de réduire les taux d'insuline. Au bout d'un mois et demi, le chiffre très raisonnable de 70 unités par jour est atteint et l'équilibre se maintient encore actuellement (deux mois plus tard) avec un triple traitement : régime, insuline, sulfamides.

L'observation ci-dessus constitue un document très intéressant à verser au dossier des insulino-résistances réduites par l'adjonction de sulfamides hypoglycémiants.

Discussion de l'observation

Il s'agit bien d'un diabète insulino-résistant, puisqu'il fallut faire pour réduire la glycosurie, la dose considérable de 970 unités avec un régime à 160 g d'hydrates de carbone. La tolérance hydrocarbonée était donc nulle. Il fallait 6 unités par gramme d'hydrates de carbone alimen-

taires. La dose fut ultérieurement réduite à 790 unités, représentant environ 5 unités d'insuline pour métaboliser 1 g d'hydrate de carbone. Avec l'adjonction de 2254 R. P., la dose fut baissée à 70 unités par jour. L'amélioration est donc considérable, puisqu'il ne faut plus que 0,44 unité d'insuline pour métaboliser 1 g d'hydrate de carbone. Comme dans notre cas, il y a eu une réduction de l'insulinorésistance par les sulfamides hypoglycémiants, mais l'insuline n'a pu être cessée complètement.

D'autres auteurs ont signalé une réduction de l'insulinorésistance par les sulfamides hypoglycémiants, mais nous n'avons pas retrouvé ces observations. Bertram en signale plusieurs cas, le Docteur Guinet deux.

L'INSULINO-RÉSISTANCE

Dans ce chapitre, nous ferons de très larges emprunts à la conférence faite aux Journées médicales de Bruxelles de 1935, par M. E. Aubertin.

I. — DÉFINITION

Ch. Darnaud la définit ainsi : « On dit qu'il y a insulino-résistance quand il faut, chez un diabétique, pour ramener la glycémie en permanence aux alentours de son taux normal, une dose d'insuline qui paraît excessive en fonction des symptômes diabétiques. »

Boulin en donne une définition plus précise. La dose de 12 unités d'insuline injectée par voie intraveineuse provoque une chute glycémique qu'il estime de 40 à 50 p. 100, « on commencera à parler d'insulino-résistance lorsque la dose de 12 unités d'insuline intraveineuse ne provoquera qu'une chute de glycémie de 35, 25 ou 10 p. 100, en tous cas inférieure à 40 p. 100 ».

Dans notre observation, la chute glycémique était de 14,2 p. 100 le 4 septembre 1956 et le diabète correspondait au critère d'insulino-résistance défini par Boulin. La chute glycémique était de 48 p. 100 le 9 février 1957, le diabète correspondait à une insulino-sensibilité normale.

II. — DÉLIMITATION

La résistance d'un diabète à l'insuline pouvant être d'importance très variable, on s'est efforcé d'en préciser les limites.

Les Américains, d'après Root, grâce à des calculs ingé-

nieux, ont admis qu'un homme complètement privé de pancréas aurait besoin de 200 à 300 unités d'insuline par jour pour supporter un régime normal. Tant que cette dose n'est pas atteinte au cours du traitement du diabète, on peut supposer que les quantités injectées servent simplement à suppléer la déficience insulaire. Mais, outre que les calculs précédents ne sont peut-être pas à l'abri de toute critique, les cas cliniques dans lesquels on peut admettre que le pancréas endocrine est entièrement détruit semblent rares.

L'épreuve qui semble a priori la plus satisfaisante pour juger de la sensibilité ou de la résistance d'un malade à l'insuline est assurément celle que les Allemands appellent l'épreuve de Radoslav. Elle consiste à injecter au malade à jeun depuis douze heures, 12 unités d'insuline dans les veines et à apprécier les valeurs d'hypoglycémie produites. Chez différents sujets normaux, la réponse de l'organisme varie d'une manière considérable, les aires des courbes obtenues varient du simple au quadruple.

Chez les diabétiques, ainsi que l'ont montré Noorgard et Thayssen, les dénivellements de la glycémie sont beaucoup plus prononcés et l'hypoglycémie est plus durable que normalement. Il est même difficile en clinique dans les conditions d'expériences précédentes de prolonger le temps d'observation jusqu'à ce que le chiffre du sucre sanguin soit rétabli au taux initial.

Expérimentalement, en comparant les aires d'hypoglycémie produites par la même dose d'insuline chez le même chien avant et après dépancréatisation, E. Aubertin et Castagnou ont calculé que ces aires sont en moyenne 16 à 18 fois plus grandes lorsque le pancréas a été enlevé. Aussi, poursuit E. Aubertin : « lorsqu'on constate chez un diabétique soumis à l'épreuve de Radoslav une hypoglycémie de même ordre de grandeur que celle que l'on rencontre chez le sujet normal, on peut dire que ce diabétique montre une sensibilité diminuée à l'insuline ».

III. — LES FAUSSES INSULINO-RÉSISTANCES ERREURS DE TECHNIQUES ERREURS D'INTERPRÉTATION

Il va de soi que l'on ne peut diagnostiquer une insulino-résistance en fonction des résultats obtenus par le traitement que si la ration alimentaire est convenablement répartie entre les trois repas et la dose d'insuline proportionnellement fractionnée. Il arrive d'ailleurs souvent que, même en ajustant ainsi le traitement, la glycosurie réapparaisse dans la nuit à mesure que l'effet de l'injection du soir ne se fait plus sentir. Cette glycosurie résiduelle pourrait faire croire à une insulino-résistance relative si l'on ne prenait garde de faire des analyses d'urines fractionnées.

Il n'est pas besoin d'insister sur la nécessité, avant de parler d'insulino-résistance, de s'assurer que le régime est suivi par le malade.

On entend souvent dire à des diabétiques inexpérimentés, insouciants ou mal dirigés que l'insuline a été inopérante chez eux alors qu'elle a été simplement mal administrée. Wislicki a signalé à cet égard une cause d'erreur d'ailleurs assez rare, qui tient à ce que l'action hypoglycémiante de l'insuline se trouve normalement retardée, de telle sorte que la glycosurie alimentaire a le temps de se produire avant que l'effet de l'insuline ait exercé son action. Cet auteur a rapporté notamment l'observation d'une diabétique que l'on soignait depuis cinq ans sans pouvoir la rendre aglycosurique.

Or, il a suffi d'administrer l'insuline trois heures avant les repas pour neutraliser complètement le diabète. Il s'agissait donc d'une fausse insulino-résistance.

Ce serait par insuffisance d'examen que l'on pourrait confondre un diabète insulino-résistant et un diabète rénal où la glycémie est normale.

Enfin, il faut également éviter d'interpréter comme un échec de l'insulinothérapie les diabètes s'accompagnant de lipodystrophies à formes hypertrophiques. En effet, l'insuline injectée au niveau des lipodystrophies a tendance à sortir ; elle se résorbe mal. On pourra de ce fait être amené à augmenter de façon considérable les doses quotidiennes d'insuline et penser à une insulino-résistance qui s'installe, ceci d'autant plus facilement que l'on sait que les lipodystrophies correspondent souvent à une aggravation du diabète.

Dans notre observation, aucune de ces causes d'erreurs ne peut être retenue.

IV. — FORMES ÉVOLUTIVES DE L'INSULINO-RÉSISTANCE

Von Noorden et Isaac, Mauriac et Aubertin, Frank et Luttichau ont montré qu'il fallait distinguer les états insulino-résistants permanents des états passagers. Comme le remarque Frank, il y a les formes et les phases insulino-résistantes.

Les formes insulino-résistantes sont plus rares. Elles s'observent surtout, d'après Rosenthal, dans les diabètes s'accompagnant d'un antagonisme excessif de la contre-régulation.

Les phases d'insulino-résistances sont plus fréquentes. Il ne faut cependant pas les confondre avec les phases d'aggravation de la maladie. Un exemple des plus typiques de ces phases d'insulino-résistance, en dehors de toute infection, a été donné par Karr, Scull et Detty. Il s'agit d'une malade, qui, bien que soumise au régime, dut recevoir pour neutraliser son diabète 75 unités au début 1931, 300 en août, 110 en octobre, 275 en janvier 1932, 460 en mars, 560 en avril, 625 en juin 1932. Puis ces doses purent être diminuées jusqu'à suppression en septembre 1932,

date à partir de laquelle le régime suffit à enrayer le diabète pendant dix-huit mois.

V. — ÉTIOLOGIE GÉNÉRALE ET PATHOGÉNIE DES INSULINO-RÉSISTANCES

A. — L'INSULINO-RÉSISTANCE DANS LES INFECTIONS

L'infection est la cause la plus habituelle de l'insulino-résistance. C'est un phénomène banal de voir le diabète s'aggraver au cours des infections et l'on est souvent obligé d'élever les doses d'insuline pour le combattre. Il est possible que cette aggravation soit liée à une atteinte du pancréas par le processus microbien. Cependant, on est souvent contraint d'utiliser des quantités si considérables qu'une telle augmentation ne peut pas s'expliquer par la seule nécessité de combattre l'accroissement du déficit insulaire. C'est dans les grosses collections suppurées que s'observe surtout l'insulino-résistance. Le pus aurait, pour ROSENTHAL et BEHRENDT, un effet inactivant dû à un processus enzymatique d'origine leucocytaire. E. AUBERTIN a déterminé à diverses reprises chez de mêmes chiens les valeurs d'hypoglycémie produites par l'injection intraveineuse de 5 unités d'insuline avant et après inoculation de cultures ou de toxines de *bacillus* œdématiens ou de *bacillus histolyticus*. L'action de l'insuline se trouve considérablement diminuée après de telles toxi-infections. Il se produisit au point d'inoculation une lyse tissulaire importante. On peut se demander si ces produits de lyse ne sont pas susceptibles de neutraliser l'insuline. L'insulino-résistance cède souvent après suppression d'un foyer de gangrène ou l'ouverture d'un abcès.

B. — INSULINO-RÉSISTANCES D'ORIGINE TISSULAIRE.

Le lieu d'action de l'insuline n'est pas localisé à un organe, mais paraît être généralisé à tous les tissus. On peut observer un diabète insulino-résistant chez des

malades qui ne présentent ni infection, ni trouble glandulaire, ni lésion nerveuse, ni maladie du foie. On s'est demandé s'il ne pouvait pas y avoir une cause tissulaire ou humorale à l'insulino-résistance. Plusieurs hypothèses ont été formulées.

1° *Insulino-résistance par absence de coenzyme*

En 1926, Aubertin, se basant sur les travaux de Best, Smith et Scott, qui ont réussi chez des animaux totalement dépancréatés depuis longtemps à extraire un principe hypoglycémiant biologiquement analogue à celui que l'on trouve dans le pancréas, émit l'hypothèse que cet organe a pour rôle, non de former l'insuline, mais d'emmagasiner le principe précédent d'origine tissulaire (la tissuline) et de l'activer en sécrétant un deuxième principe, l'endocrine, sans lequel le premier ne peut avoir d'effet.

Ainsi s'expliquerait le fait qu'après l'ablation du pancréas le diabète se produit, malgré la présence de substances hypoglycémiantes dans tous les tissus.

2° *Insulino-résistance par neutralisation de l'insuline*

En 1930, Mauriac et Aubertin ont montré que l'insuline mélangée avec du sang perd 32 p. 100 de son activité moyenne si ce sang provient de sujets non diabétiques et 50 p. 100 s'il provient de sujets diabétiques.

En 1935, Rosenthal et Nagel ont constaté que les globules blancs et les globules rouges ont un pouvoir de neutralisation propre vis-à-vis de l'insuline.

Boller et Falta, transfusant directement 300 cm^3 de sang chaud, ont mis en évidence de l'insuline dans le sang du donneur à raison de 1 à 2 unités pour 100 cm^3 de sang. Cette insuline entraîne une hypoglycémie chez le receveur diabétique. Mais cette hypoglycémie ne se produit pas si le donneur ou le receveur sont insulino-résistants.

De même, plus récemment, L. Felder, injectant à des souris 0,5 cm^3 de sérum d'un malade insulino-résistant en

même temps que 1/10 d'unité d'insuline, constata qu'il ne se produisait pas de convulsions, alors que l'on peut en observer chez les souris témoins recevant uniquement de l'insuline ou de l'insuline et du sérum d'un diabétique non insulino-résistant.

C. — INSULINO-RÉSISTANCES D'ORIGINE ALLERGIQUE

Cette origine de l'insulino-résistance a été soutenue en particulier par R. BOULIN, Cl. LAPRESLE et M. GUENIOT. L'insuline peut susciter la formation d'anticorps qui ont vis-à-vis d'elle un pouvoir neutralisant. En faveur de cette manière de voir, on trouverait un taux augmenté de gamma-globulines à l'électrophorèse dans certains cas d'insulino-résistances. DE FILIPPI et IANNACONNE, KAYE, MC GARRY et ROSENFELD ont montré que les gamma-globulines du sérum de leurs malades insulino-résistants étaient responsables du pouvoir neutralisant du sérum. De même, chez un malade présentant une insulino-résistance sévère, COVELESS et CANN ont fractionné le sérum par électrophorèse-convection, et montré que le pouvoir neutralisant vis-à-vis de l'insuline des différentes fractions obtenues était approximativement proportionnel à leur contenu en gamma-globulines. L'hypergamma-globulinémie traduirait une immunisation, non seulement contre l'insuline, mais aussi contre les impuretés toujours présentes dans les préparations commerciales.

D. — INSULINO-RÉSISTANCES D'ORIGINE HÉPATIQUE.

Il ne semble pas que les troubles hépatiques soient un des facteurs essentiels de l'insulino-résistance. L'atténuation de l'effet de l'insuline au cours du diabète bronzé est un fait classique mais cette règle connaît de nombreuses exceptions (AUBERTIN et SARIC).

E. — INSULINO-RÉSISTANCES D'ORIGINE NERVEUSE.

Il est classique de voir certains diabètes s'aggraver et devenir résistants à l'insuline sous l'influence de chocs émotionnels ou de traumatisme cranien.

E. AUBERTIN rapporte l'expérience suivante. L'ablation des hémisphères cérébraux, des corps striés, du cerveau intermédiaire et du cerveau jusqu'à la lame quadrijumelle ne modifie pas l'effet de l'insuline et de l'adrénaline chez les animaux. Mais si l'on dépasse cette limite jusqu'au-dessous des tubercules quadrijumeaux inférieurs, l'insuline n'agit plus tandis que l'adrénaline a une action beaucoup plus forte. Il y a donc dans cette région un centre régulateur important. C'est à la lumière de ces faits qu'il faut interpréter le cas de ROSENBERG dans lequel un diabète insulino-résistant survint après une atteinte d'encéphalite léthargique.

F. — INSULINO-RÉSISTANCES D'ORIGINE HORMONALE.

1° *Origine hypophysaire*

Le diabète hypophysaire de Houssay, réalisé par des injections répétées d'anté-hypophyse mais qui disparaît dès que l'on cesse les injections, dépend essentiellement de la somatotrophine qui à la fois inhibe l'hexokinase et favorise la néoglycogénèse. Récemment, l'Ecole de Strasbourg, avec J. STAHL et M. DORNER, a montré que le pancréas de chiens chez lesquels on avait provoqué un diabète de Houssay était riche en cellules A hypertrophiées avec un accroissement parallèle de leur teneur en glucagon.

Le diabète de Young, réalisé par des injections d'anté-hypophyse dont on élève les doses quand l'action commence à diminuer, est un diabète pancréatique par épuisement des cellules insulino-sécrétrices qui tendent à s'atrophier.

En clinique, de nombreux cas de diabètes ont été publiés associés à l'obésité, à des troubles génitaux, à l'acromégalie, avec de fréquentes modications de la selle turcique. Ce diabète hypophysaire est caractérisé par une glycosurie élevée avec polyurie encore plus grande, une hyperglycémie de 3 à 4 g favorablement influencée par le jeûne ; l'état général reste bon, bien qu'il existe une tendance spontanée à l'aggravation et aux accidents acidosiques. La réserve glycogénique du foie est à peine modifiée, l'hyperlipémie serait la règle. L'hypoglycémie insulinienne est peu marquée, ce qui fait penser à une augmentation de la résistance à l'insuline.

2° *Origine surrénale*

Médullosurrénale : on a signalé des cas de diabètes dus à des tumeurs de la médullosurrénale (phéochromocytomes) qui seraient caractérisées par une certaine variabilité de la glycémie et une certaine insulino-résistance. Mais ces cas sont exceptionnels.

Corticosurrénale : son importance en clinique humaine est beaucoup plus importante comme facteur d'insulino-résistance.

Ingle a montré que l'on pouvait obtenir un diabète assez spécial par injections de corticostéroïdes. Ce diabète exige pour se produire de grosses doses d'hormones.

On peut l'observer en clinique chez les malades traités un certain temps par les corticoïdes de synthèse, ou bien chez ceux qui présentent une tumeur, une hyperplasie surrénale, ou un syndrome de Cushing. Ce diabète aurait certains caractères particuliers :

— Variabilité de la glycosurie et de la glycémie ;

— Abaissement du seuil rénal du glucose que dépriment les corticoïdes ;

Absence d'acidose, fréquence de l'alcalose ;

— Azoturie que ne modifie pas l'insuline, à l'inverse de celle du diabète consomptif ;

— Elévation de l'élimination des corticoïdes urinaires ;
— Le régime améliore le diabète.

Ce diabète a pour substrat l'inhibition de l'hexokinase qui empêche la phosphorylation du glucose, comme dans le diabète hypophysaire. La désoxycorticostérone bloque l'hormone corticotrope, d'où ralentissement du catabolisme protidique et de la néoglycogénèse. Pratiquement, l'administration de DOCA peut supprimer certaines insulino-résistances (Zimmermann et collaborateurs).

3° *Rôle des ovaires*

Il est banal d'observer des troubles des règles chez les diabétiques. On a remarqué que l'administration d'œstrogènes pouvait permettre une réduction des doses d'insuline.

4° *Rôle du corps thyroïde*

Un certain nombre de cas d'insulino-résistance observés chez des sujets atteints de maladie de Basedow ont été publiés. Le traitement iodé a pu améliorer ces malades.

5° *Le glucagon*

Dès 1922, Mac Leod, puis Murlin, en 1923, constatèrent une courte hyperglycémie pré-hypoglycémique lors de l'épreuve de Radoslav. Ils expliquèrent ce fait par l'impureté de l'insuline. Burger (1930) isola la substance responsable de cette hyperglycémie. C'était le glucagon. Il a été obtenu par Sinn sous forme cristallisée hautement purifiée.

Nature chimique.

C'est une substance protéique non dialysable, très voisine de l'insuline. Son poids moléculaire est de 6.000 à 8.000. On peut la situer à la limite des protéines et des polypeptides comme d'autres hormones telles l'insuline, la vasopressine, l'ocytocine. Les aminoacides présents dans

l'insuline se retrouvent, à l'exception de la proline, de l'isoleucine, de la méthionine et du tryptophane. Le glucagon n'est pas détruit par la potasse à l'inverse de l'insuline.

Origine du glucagon.

a) *Origine pancréatique.* — Elle est de beaucoup la plus importante. Il provient des cellules A des îlots de Langerhans, cellules qui sont argentaffines. Un certain nombre de faits concourrent à prouver que le glucagon est bien secrété par les cellules A.

— Il existe du glucagon dans le pancréas du fœtus n'ayant pas d'acini en activité.

— On peut extraire du glucagon du pancréas chez un animal ayant subi une ligature du canal de Wirsung et une intoxication alloxanique.

— On peut faire diminuer la sécrétion de glucagon en détruisant les cellules A soit par le chlorure de cobalt (Van Campenhout et Cornelis), soit par la synthaline (J. Stahl et Dorner, Frank).

— Chez l'animal rendu diabétique par l'alloxane, les urines contiennent du glucagon (de Duve et Vuylsteke).

— La pancréatectomie réduit les besoins en insuline du chien chez qui on a créé un diabète alloxanique ou un diabète de Young.

— Chez l'homme, la dose d'insuline nécessaire pour équilibrer la glycémie d'un malade pancréatectomisé pour cancer du pancréas est toujours peu importante. De plus, la pancréatectomie a paradoxalement amélioré la tolérance hydrocarbonée de certains diabétiques (Thorogood et Zimmermann, Goldner et Clark).

b) *Origine extra-pancréatique.* — Il est possible d'obtenir du glucagon chez le chien à partir des deux tiers supérieurs de la muqueuse gastrique et du duodénum, organes dans lesquels on trouve des colonies de cellules argentaffines, morphologiquement identiques aux cel-

lules A. Cette sécrétion gastrique et duodénale du glucagon n'existe pas chez tous les animaux.

Mode d'action du glucagon.

a) *Le glucagon agit par voie sanguine* comme le prouvent les expériences de circulation croisée réalisées par Foa, et c'est là un argument en faveur de sa nature hormonale, de même le fait qu'il agit à très faibles doses et qu'il est antagoniste de l'insuline.

b) *Le glucagon agit sur le glycogène hépatique qu'il mobilise.* Burger et ses collaborateurs ont montré que le glucagon possède une action hyperglycémiante plus nette quand il est administré par voie intraveineuse que par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Cette action est plus grande quand l'injection est faite dans la veine porte que lorsqu'elle est faite dans une veine périphérique. L'hyperglycémie obtenue diminue quand les réserves glycogéniques sont basses (jeûne) ou sont supprimées par arrêt de la circulation du foie ou après hépatectomie totale. *In vitro,* Staub, Sinn et Behrens ont montré que la teneur en glycogène de tranches de tissu hépatique diminue sous l'action du glucagon. Pour Sutherland, cette glycogénolyse résulterait de l'action dépolymérisante de la phosphorylase sur le glycogène.

Régulation de la sécrétion du glucagon.

Elle dépend à la fois du taux de la glycémie et de la régulation hormonale.

a) *Le taux de la glycémie.* — Les expériences de circulation croisée de Foa et collaborateurs ont montré que l'hypoglycémie, et en particulier l'hypoglycémie insulinique, déclenche la sécrétion de glucagon ; l'hyperglycémie, en particulier l'hyperglycémie déclenchée par le glucagon, déclenche une sécrétion d'insuline.

b) *La régulation hormonale.* — Elle paraît avoir un rôle de premier plan, bien qu'assez complexe.

Le rôle de la surrénale.

Sur le plan clinique, Ferner constate une élévation du taux des cellules A du pancréas de sujets morts de maladie de Cushing.

Sur le plan expérimental, Vergnes et Herbert notent que l'hyperactivité des fonctions cortisoniques développe les cellules A tandis que leur hypoactivité développe les cellules B.

L'adrénaline est sans action sur le glucagon (Fedeli, Jelmoni).

Le rôle de l'hypophyse.

L'A. C. T. H. a une action plus nette sur le pancréas que la cortisone. La somatotrophine (agent du diabète de Young-Houssay) semble agir par l'intermédiaire du glucagon. Chez l'animal entier, elle entraîne la production d'une substance hyperglycémiante et le développement des cellules A (Cavallero et Dova). Chez les chats et chez les rats hypophysectomisés et surrénalectomisés rendus diabétiques par l'alloxane, Bornstein et collaborateurs ont montré qu'après injection d'hormone somatotrope, le facteur hyperglycémiant se retrouve dans le pancréas.

Rôle de la thyroïde et des parathyroïdes.

Jelmoni, Foti et Fedeli ont constaté une disparition du glucagon après thyroïdectomie. Les parathyroïdes n'auraient pas d'action sur le glucagon.

Rôle des gonades.

Les androgènes et le testicule augmenteraient la sécrétion de glucagon ; l'ovaire et les œstrogènes l'inhiberaient (Fedeli, Foti, Jelmoni).

Glucagon et diabète expérimental.

a) *Dans le diabète de Young-Houssay,* l'injection d'hormone somatotrope provoque dans un premier temps une

sécrétion simultanée d'insuline et de glucagon. Puis, dans un deuxième temps, la sécrétion d'insuline diminue et celle de glucagon persiste. Anatomiquement, on constate une altération des cellules B alors que les cellules A prolifèrent (Fedeli et collaborateurs, J. Stahl et M. Dorner).

b) *Dans le diabète alloxanique*, nous avons vu qu'il y a une sécrétion importante de glucagon qui peut être réduite si l'on détruit les cellules A par le cobalt ou la synthaline.

Glucagon, diabète humain et insulino-résistance.

Dans le diabète des acromégales, la sécrétion d'hormone somatotrope entraînerait une hypertrophie des cellules A d'où hyperglycémie.

Dans le syndrome post-ménauposique décrit par Abbaza, le glucagon interviendrait par hypersécrétion d'hormone somatotrope.

Dans certains diabètes résistants à l'insuline, Kirtley et ses collaborateurs suggèrent que cette résistance est en rapport avec une hypersécrétion rapide de glucagon combattant l'hypoglycémie insulinique.

Conclusion.

De ces quelques faits, il ressort que le glucagon a une réalité certaine. Bien des arguments tendent à prouver qu'il est sécrété par les cellules A du pancréas. Son hypersécrétion pourrait sans doute expliquer certaines insulino-résistances.

G. — L'INSULINASE

Le foie contient un enzyme, l'insulinase, qui catalyse l'hydrolyse de l'insuline. Mirsky a démontré *in vitro*, que certains corps, comme l'U 2043, l'U 6987 (BZ 55) ainsi que le SO_4Zn et SO_4Cu, ont une action anti-insulinase. Il n'est pas interdit de penser que dans certains diabètes, l'insuline endogène ou exogène, hydrolysée par l'insuli-

nase, serait de ce fait inactive ; le diabète serait insulino-résistant. En détruisant l'insulinase, on réduirait le diabète et l'insulino-résistance.

VI. — CONCLUSION SUR L'INSULINO-RÉSISTANCE

Il persiste encore bien des inconnues en ce qui concerne les causes de l'insulino-résistance. D'après de très nombreuses statistiques anatomo-pathologiques, il n'est guère que 30 % des diabètes dans lesquels les lésions pancréatiques sont suffisantes pour expliquer la maladie. Il est donc vraisemblable qu'à côté des diabètes — et des insulino-résistances — par déficit de la sécrétion d'insuline, il en est qui résultent de l'inactivation de celle-ci (Mauriac et Aubertin). Dans certains cas, il semble y avoir inactivation de l'insuline : soit par des produits d'histolyse comme dans les infections, soit par les gamma-globulines, soit par des enzymes comme l'insulinase. Dans certains cas, il s'agit d'une action prédominante du système hyperglycémiant de la contre-régulation hormonale.

C'est dans ce cadre que l'on retrouve certains diabètes insulino-résistants stéroïdes ou hypophysaires agissant par le relais d'une hypersécrétion de glucagon. Exceptionnellement, on trouvera une origine nerveuse diencéphalique ou une origine hépatique à l'insulino-résistance.

LES SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS

Dans ce chapitre, nous rapporterons d'abord les expériences faites sur l'animal, puis l'expérience acquise en clinique humaine. A partir de ces faits, nous verrons quelles explications on peut donner du mécanisme d'action des sulfamides hypoglycémiants.

I. — L'EXPÉRIMENTATION SUR L'ANIMAL

Le mérite des premières recherches revient à l'école de Montpellier, avec A. Loubatières et ses collaborateurs qui dès 1942, à l'instigation de Janbon, entreprirent toute une série de recherches sur l'animal. Ils utilisèrent à cet effet le 2254 R. P. d'abord, puis toute une série de corps (une douzaine environ) appartenant au groupe paraaminobenzène-sulfamido-thiazol.

Il est établi que :

1° *Le pancréas est indispensable* pour que se produise l'action hypoglycémiante des sulfamides. On ne l'observe pas chez le chien totalement dépancréaté (Loubatières, 1942-1946) lorsqu'il utilise le 2254 R. P. Ce fait a été confirmé par Loubatières lorsqu'il utilise le Glucidoral, par Houssay et Penhos (1956) pour le 2254 R. P., le BZ 55 et le D 860, ainsi que par Root pour le BZ 55 (1956).

2° *L'action hypoglycémiante se manifeste chez le chien incomplètement dépancréaté* et porteur du sixième ou du dixième de sa masse pancréatique initiale autour du canal de Wirsung ; de tout petits fragments suffisent pour sa

manifestation. Ces faits ont été mis en évidence par Loubatières (1942, 1946) et confirmés par Houssay et Penhos (1956) pour le 2254 R. P., le BZ 55 et le D 860.

3° *L'action hypoglycémiante ne se manifeste pas chez le chien dépancréaté et sensibilisé à l'hypoglycémie par l'hypophysectomie totale* (Houssay et Penhos, 1956) lorsque l'on utilise le 2254 R. P., le BZ 55 ou le D 860.

4° L'hypophysectomie totale, la destruction du diencéphale et de tous les centres nerveux supérieurs situés des lobes frontaux à la limite postérieure des tubercules quadrijumeaux postérieurs, la section des deux nerfs pneumo-gastriques n'empêchent pas chez le chien l'hypoglycémie provoquée par le 2254 R. P. de se produire (Loubatières et collaborateurs, 1956).

5° L'action hypoglycémiante du 2254 R. P. se manifeste chez le chien privé successivement de surrénales, de thyroïde et de parathyroïde, de testicules et de la totalité de l'hypophyse. Lorsque l'hypoglycémie est en cours chez l'animal ainsi préparé, la pancréatectomie l'interrompt et les symptômes diabétiques apparaissent (Loubatières et collaborateurs, 1956). Le pancréas est donc indispensable pour que se produise l'hypoglycémie chez l'animal privé de ses autres glandes endocrines.

6° L'hypophysectomie totale ou la surrénalectomie totale augmentent, chez le chien, la sensibilité à l'action hypoglycémiante des trois dérivés sulfamidés (Houssay et Penhos, 1956 ; Migliorini et Bowkett, 1956). Le fait a été confirmé pour le 2254 R. P. et le BZ 55 (Loubatières et collaborateurs). L'administration de corticoïdes réduit la sensibilité des animaux surrénalectomisés (Houssay, Penhos, Migliorini et Bowkett, 1956).

7° Après administration de 2254 R. P. ou de BZ 55 au chien ou au rat, on peut constater une dégranulation relative des cellules B des îlots de Langerhans (Gepts et col-

laborateurs, Loubatières et collaborateurs, Von Holt, 1956). Chez le lapin, il se produit une hypertrophie des îlots de Langerhans et une néoformation insulaire (Loubatières et Guibert, 1956).

8° Le 2254 R. P. produit chez le rat et le lapin des modifications histologiques (dégranulation) des cellules A des îlots de Langerhans (Creutzfeldt, 1954; Loubatières et collaborateurs, 1955). D'après Von Holt, il y aurait destruction massive des cellules A (1954). L'interprétation de ces modifications est discutée.

9° L'action du 2254 R. P. se manifeste chez le lapin et le chien présentant un diabète méta-alloxanique peu intense (Loubatières, 1946 ; Labarre et Reuse, 1947 ; Loubatières et collaborateurs, 1955). Le même phénomène a été observé chez le lapin par Creutzfeldt à l'aide du D 860 (1956), par Achelis et Hardebeck à l'aide du BZ 55 (1955). Loubatières a observé le fait à l'aide du 2254 R. P. chez le chien atteint de diabète métahypophysaire (1955), Young l'a observé chez le rat (1956).

De toutes ces expériences, il ressort surtout que l'action des sulfamides hypoglycémiants s'exerce par l'intermédiaire du pancréas et de l'insuline. Il suffit d'un minuscule fragment de glande pour que persiste leur action hypoglycémiante ; l'enlève-t-on, elle disparaît. Par contre, on peut enlever à un animal l'hypophyse, la thyroïde, les deux surrénales, les deux testicules, aucune de ces ablations n'empêche l'action hypoglycémiante.

II. — L'EXPÉRIENCE ACQUISE EN CLINIQUE HUMAINE

Nous commençons à avoir un certain recul puisque les premiers essais thérapeutiques datent de février 1954. Depuis, des centaines de milliers de malades ont été traités par les sulfamides hypoglycémiants (plus de 200.000 par le Glucidoral seul).

On peut, avec Loubatières, classer les malades en trois groupes suivant leurs réactions vis-à-vis du traitement.

Le premier groupe comprend les malades qui ont réagi favorablement au traitement sulfamidé. Il s'agit en général de malades âgés de plus de quarante-cinq ans, de type lipopléthorique, tolérant relativement bien leur diabète, mais ayant en général besoin d'insuline en raison de leur déséquilibre métabolique ou de leur complication. Chez eux, les sulfamides ont remplacé des doses importantes d'insuline. Le diabète a été réduit et des complications graves ont été stoppées.

Ce premier groupe de malades correspond à des patients dont les îlots de Langerhans renferment de nombreuses cellules bêta et dont le pancréas contiendrait au moins 50 p. 100 de la teneur normale en insuline, selon Wrenshal et ses collaborateurs (1952). Le sang de ces malades, deux heures après l'ingestion de glucose, renfermerait 70 p. 100 de la teneur normale en insuline si l'on s'en réfère aux données de Bornstein et Lawrence (1951).

Le deuxième groupe est constitué par des malades qui n'ont pas bénéficié du traitement sulfamidé. Il s'agit en général de malades nettement plus jeunes, bien que quelques diabétiques âgés entrent dans ce groupe. Le traitement insulinique était rendu nécessaire en raison de la tendance à l'acidose et à l'amaigrissement. Ils répondaient au groupe des déficients en insuline selon Lawrence. Leur pancréas contiendrait 10 p. 100 de la teneur normale en insuline selon Wrenshall. Après ingestion de glucose, le sang de ces malades renferme peu d'insuline.

Le troisième groupe comprend des malades ayant partiellement bénéficié du traitement sulfamidé. Chez ces malades, on a pu, grâce au traitement sulfamidé, réduire les doses d'insuline sans parvenir à les supprimer complètement.

Comment, à la lumière de ces expériences faites chez l'animal, expliquer ces résultats cliniques et en particulier

l'observation que nous rapportons ? Plusieurs hypothèses ont été proposées :

1° Les sulfamides hypoglycémiants potentialiseraient l'effet de l'insuline endogène pancréatique et stimuleraient la néoformation des cellules B (Loubatières et collaborateurs, 1956). Ainsi s'expliquerait l'efficacité des sulfamides chez les diabétiques gras dont le pancréas est relativement riche en insuline, et leur échec chez les diabétiques consomptifs dont le pancréas contient peu d'insuline. D'ailleurs, si on administre à un chien dépancréaté une quantité donnée d'insuline, on obtient une hypoglycémie d'une certaine valeur. Si on donne au même animal la même dose d'insuline et en même temps du 2254 R. P., l'hypoglycémie obtenue cette fois est beaucoup plus importante dans le sens de l'intensité et de la durée (Loubatières et collaborateurs, 1956 ; Houssay et Migliorini avec le Glucidoral, 1956).

L'effet potentialisateur des sulfamides hypoglycémiants vis-à-vis de l'insuline ne nous paraît pas entièrement satisfaisant pour expliquer l'amélioration du diabète insulino-résistant de notre malade. Il est vrai que les doses de sulfamides employées en expérimentation chez l'animal sont beaucoup plus fortes que celles utilisées en thérapeutique. D'autre part, les faits expérimentalement prouvés chez l'animal ne sont pas toujours strictement applicables à l'homme. Ces réserves faites, il nous paraît difficile d'admettre que la seule action des sulfamides ait pu, par potentialisation de l'insuline endogène, réduire un diabète insulino-résistant insensible à l'action quotidienne de 120 unités d'insuline exogène.

2° Les sulfamides agiraient comme médicament antiglucagon (Frank et Fuchs). Ces auteurs ont décrit des lésions des cellules A dans le pancréas de sujets traités par les sulfamides. Dans les cas de diabète hypophysaire, il y a hypertrophie des cellules A et augmentation de la sécrétion du glucagon (J. Stahl et M. Dorner). Ce diabète

est sensible à l'action du Glucidoral lorsqu'il est peu intense (Young chez le chat, 1956). Le 2254 R. P. produit chez le rat et le lapin des modifications histologiques (dégranulation) des cellules A des îlots de Langerhans (Loubatières et collaborateurs, 1955; Creutzfeldt, 1954). D'après Von Holt, le 2254 R. P. produirait chez le rat et le lapin la destruction massive des cellules A. On voit que l'interprétation de ces modifications histologiques est discutée. Cette hypothèse a été critiquée.

Les constatations faites par Frank et Fuchs n'ont pas été retrouvées; Ferner et Runge, chez trois diabétiques traités par le Glucidoral et morts de maladie intercurrente, n'ont trouvé aucune altération de cellules A. Toutefois, les examens nécropsiques ont été faits vingt-quatre heures après la mort, ce qui est un peu tardif. De plus, ces malades ont reçu des quantités assez faibles de produit. Les deux premiers, respectivement 13,50 g et 16,50 g, le troisième 50 g en trois mois environ, ce qui fait approximativement 50 cg par jour. Ces conditions limitent, à notre avis, les conclusions de Ferner et Runge.

Mais, par ailleurs, Kenny vient de montrer, par des dosages, que le pancréas des diabétiques ne contient pas plus de glucagon que celui des pancréas humains normaux (1955). En réalité, cet argument a une valeur très relative. Si la teneur du pancréas diabétique est normale en glucagon, elle est réduite en insuline (travaux de Lawrence et Bornstein). Il y a donc en définitive hypersécrétion de glucagon par rapport à l'insuline chez les diabétiques, en supposant que l'exportation de ces deux produits puisse se faire avec une égale facilité malgré les stockages différents. Il serait possible que certains diabètes, voire certaines insulino-résistances, relèvent d'une nette prévalence du glucagon sur l'insuline.

Il n'est pas interdit de penser qu'il existe une réversibilité fonctionnelle entre les cellules A et les cellules B. La réversibilité anatomique est rendue probable par l'exis-

tence de termes anatomiques de passage entre ces deux types de cellules. Gomori a décrit des cellules D, dites de transition, au nombre de 2 à 8 p. 100 dans les îlots de Langerhans de pancréas de diabètes alloxaniques et hypophysaires. Il peut s'agir d'artefacts histologiques, mais cette constatation est troublante. Cette réversibilité cellulaire possible serait à rapprocher des balancements histologiques entre les cellules basophiles et acidophiles de l'hypophyse antérieure, et des transformations réversibles des cellules exocrines du pancréas en cellules insulaires (Laguesse). Parallèlement à ces modifications histologiques, on peut supposer que les sulfamides hypoglycémiants freineraient la sécrétion du glucagon et favoriseraient l'exportation de l'insuline. Ils pourraient même favoriser la transformation de glucagon en insuline, corps chimiquement voisins sécrétés par des cellules contiguës.

Constam rapporte que le BZ 55 s'est montré sans action sur l'hyperglycémie succédant à l'injection de glucagon chez l'animal dépancréaté. Si le BZ 55 transformait le glucagon en insuline, on devrait observer une baisse de la glycémie. Les sulfamides sont inefficaces dans les diabètes alloxaniques graves. Ces deux faits s'inscrivent contre cette hypothèse.

3° Enfin, les sulfamides agiraient en inhibant l'insulinase hépatique. En effet, certains corps contenant le groupement sulfhydrile SH, le SO_4Zn, le SO_4Cu, inhibent cet enzyme qui hydrolyse l'insuline. Mirsky et ses collaborateurs ont pensé que l'action hypoglycémiante des sulfamides pouvait relever du même mécanisme. Ils ont étudié *in vitro* l'action de l'U 2043 et de l'U 6987 ou BZ 55 sur les extraits de foie de rats : l'insulinase hépatique dosée diminuait. Parallèlement, la glycémie baissait avec administration de ces sulfamides. L'hypoglycémie relevait donc d'une inhibition de l'insulinase. En clinique, l'insuline endogène ou l'insuline exogène (ou les deux) n'étant plus détruites, il y a réduction de l'insulino-résistance.

Il est possible que l'action potentialisatrice décrite dans le paragraphe précédent relève en partie de cette action anti-insulinasique.

L'action insulinasique des sulfamides hypoglycémiants peut être invoquée dans la réduction de l'insulino-résistance que nous rapportons.

En résumé, trois hypothèses ont été soulevées :

a) Action stimulatrice des cellules qui sécrètent l'insuline. Potentialisation de l'insuline endogène (Loubatières).

b) Inhibition ou destruction des cellules A des îlots de Langerhans qui sécrètent le glucagon (Frank et Fuchs).

c) Inhibition de l'insulinase hépatique (Mirsky).

DISCUSSION DE NOTRE OBSERVATION

Il nous a paru judicieux de reporter ici la discussion de l'observation de notre thèse à la lumière des notions physiologiques et expérimentales les plus récentes que nous avons rapportées dans les chapitres précédents.

Tout d'abord, nous apporterons les arguments qui paraissent rattacher ce diabète au type Young-Houssay ; puis nous préciserons les caractères de son insulino-résistance transitoire. Enfin, à la lueur des hypothèses récentes sur le mécanisme d'action des sulfamides hypoglycémiants, nous nous attacherons à démontrer ce que ce fait clinique apporte de nouveau dans la compréhension de ces hypothèses.

I. — PRÉVALENCE HYPOPHYSAIRE DU TYPE YOUNG-HOUSSAY

On peut admettre, dans notre observation, que le diabète est probablement ancien. Il n'est pas interdit de penser que sa période latente date de 1931, époque où la malade, âgée alors de trente-deux ans, accouchait d'un enfant de 4,500 k. On sait que les gros enfants naissent souvent de mères prédiabétiques. Quoi qu'il en soit, malgré cinq grossesses attestant d'un fonctionnement endocrinien peu troublé jusque là, notre malade a été ménopausée très jeune, à l'âge de trente-sept ans, en 1936. Son diabète n'apparaît de façon grossière et évidente qu'en 1951, soit quinze ans plus tard. Cette ménopause précoce est peut-être le fait du diabète déjà latent. Mais ne paraît-il pas

plus séduisant d'attribuer cette ménopause anticipée et ce diabète à une même cause : l'hyperactivité hypophysaire ? La ménopause se traduit, la plupart du temps, par une diminution de l'activité ovarienne folliculaire et lutéinique, et une prévalence relative de gonadotrophines hypophysaires, la folliculostimuline et la lutéostimuline. Ne peut-on pas admettre qu'à cette époque l'hypophyse de la malade, hyperactive en ce qui concerne les gonadotrophines, l'était également dans la production d'hormone somatotrope stimulant l'action du glucagon insulaire ? Certes, notre malade ne présente, à vrai dire, aucun des signes habituels de l'acromégalie. La loge pituitaire est normale. Il n'y a pas de signe d'hypertrophie des extrémités, ni de modifications du faciès. Cependant, on doit reconnaître qu'elle est petite et trapue, un peu obèse, son faciès a une certaine rondeur. Par ailleurs, on note des signes d'ébauche d'un syndrome de Morgagni-Morel, et en particulier un début de calcification de la partie antérieure de la faux du cerveau. Certes, ce syndrome reste incomplet.

On ne note de plus qu'une certaine adiposité et une tendance à l'asthénie, à la polyphagie et à la polydipsie. Il manque les troubles nerveux, le virilisme et les troubles visuels. Le syndrome de Morgagni-Morel constitue d'ailleurs, par certains de ses signes métaboliques (obésité, polyphagie et polydipsie), une nette prédisposition au diabète. Certaines observations de syndrome de Morgagni-Morel chez les diabétiques ont été signalées. Il n'est donc pas interdit de penser que, par ses lésions méningées, ce syndrome présenté par notre diabétique, ait pu, directement ou indirectement, provoquer des répercussions sur le système hypothalamo-hypophysaire. Ce faisceau de signes présentés par notre malade reste très favorable à l'hypothèse d'un diabète du type Young-Houssay, ou au moins d'un diabète à prévalence hypothalamo-hypophysaire. L'expérimentation, et en particulier celle de Fedeli

et ses collaborateurs, celle de J. Stahl et M. Dorner, ont prouvé, dans ce diabète de type Young-Houssay, une prolifération des cellules insulaires de type A, avec hyperproduction de glucagon et une atrophie des cellules insulaires de type B avec hyposécrétion d'insuline. Nous pouvons émettre l'hypothèse qu'il en était de même chez notre malade avant qu'elle fût traitée par les sulfamides hypoglycémiants.

Nous avons constaté en tout cas que ce diabète ne peut être logiquement classé dans les diabètes stéroïdes qui, comme les diabètes à prévalence hypophysaire, sont souvent insulino-résistants. En effet, chez notre malade, nous ne retrouvons aucun des signes habituels de l'hyperfonctionnement cortical ou médullaire. La tension artérielle est normale et ne présente aucun accroissement paroxystique. Il n'y a ni virilisme ni hypersécrétion hormonale, comme le prouvent les dosages des 17-céto et des 17-hydroxystéroïdes. Il n'a été employé aucune médication « cortisone-like » pouvant favoriser cette réaction cortico-surrénale. Cette hypothèse étiologique doit être éliminée

II. — CARACTÈRES PARTICULIERS DE L'INSULINO-RÉSISTANCE DE NOTRE MALADE

1° *Il s'agit bien d'une insulino-résistance vraie.* — Pendant la période où elle s'est constituée, le régime à 150 g d'hydrates de carbone était suivi scrupuleusement. Les doses d'insuline étaient injectées correctement et à un horaire régulier. Il n'y avait pas de difficulté de résorption par lipodystrophie ou autre cause. La dose injectée était intégralement résorbée dans des délais normaux et sans écoulement extérieur. La glycosurie fractionnée montrait la présence abondante de sucre dans chacun des trois échantillons. Il n'y avait naturellement ni réaction insulinique intense et brève avec hypoglycémie, ni diabète rénal.

Cet exposé élimine toutes les causes d'erreurs ou d'interprétation relevant de fausses insulino-résistances.

2° *Les critères de l'insulino-résistance vraie se rencontrent chez notre diabétique.* — En effet, avec un régime à 150 g d'hydrates de carbone préformés, 120 unités d'insuline ordinaire, la malade éliminait 106 g de glucose par vingt-quatre heures. Cette glycosurie est considérable relativement à la dose d'insuline injectée. Si on suppose que, la tolérance hydrocarbonée étant nulle, il faut 1 unité d'insuline pour métaboliser 2 g de glucose, il n'aurait fallu, dans ces très mauvaises conditions, que 75 unités d'insuline pour réduire la glycosurie. Or, avec 120 unités d'insuline, soit avec un excédent de 45 unités, non seulement le diabète n'était pas réduit, mais il persistait une glycosurie quotidienne de 106 g. Or, la tolérance hydrocarbonée de notre malade n'était pas nulle puisqu'après suppression brutale des 120 unités d'insuline, avec le même régime à 150 g d'hydrates de carbone préformés, la glycosurie n'était que de 91,30 g. La tolérance hydrocarbonée de notre malade était de l'ordre de 59 g. Il n'est donc pas excessif de dire que le traitement insulinique majorait, directement ou indirectement, le diabète. On peut même penser que l'action contra-insulinique était plus puissante que l'action insulinique. Ceci est encore prouvé par l'inefficacité de l'accroissement des doses d'insuline de 65 à 120 unités, qui s'est traduit pratiquement par l'accroissement de la glycosurie de 5 à 106 g. Avec le même régime à 150 g d'hydrates de carbone préformés, la malade présentait une glycosurie à 106 g avec 120 unités d'insuline, alors que sans insuline, sa glycosurie n'était que de 91 g. On a donc, par ce simple fait, la démonstration de l'inefficacité totale de l'insuline et même de son action aggravante sur le diabète. Ce fait est corroboré par le suivant. La moyenne des chiffres de la courbe d'hypoglycémie provoquée du 4 septembre 1956 est de 2,85 g, chiffre nettement supérieur

à la moyenne de 2,58 g obtenue la veille, dans les mêmes conditions, lors de la courbe de glycémie spontanée.

L'insulino-résistance de notre malade répond aux critères formulés par Boulin. Il estime, effet, que la chute glycémique, après épreuve d'hypoglycémie provoquée par 12 unités intraveineuses d'insuline, doit être inférieure à 35 p. 100 pour qu'on puisse parler d'insulino-résistance relative. Dans ces conditions, la chute glycémique de notre malade n'était que de 14,2 p. 100 le 4 septembre. Encore faut-il formuler des réserves sérieuses sur l'importance de cette dénivellation. En effet, au cours de l'épreuve de glycémie spontanée faite le 3 septembre, la chute glycémique spontanée maximum fut de 22,5 p. 100, nettement supérieure à la chute glycémique de l'épreuve d'hypoglycémie provoquée. Ceci prouve de plus que ce diabète était amélioré par le jeûne et que l'influence favorable du jeûne était contrariée par l'injection d'insuline.

Analysons les caractères des courbes des 3 et 4 septembre. Habituellement, les courbes de glycémies spontanées sont horizontales, ou faiblement descendantes. Ici, elles marquent de larges oscillations. Après une chute assez notable de 0,61 p. 1.000 vers la cent soixante-cinquième minute, elle remonte au taux initial une heure plus tard, vers la deux cent vingt-cinquième minute, à l'horaire qui correspondait approximativement à celui de la prise du déjeuner. On surprend ici l'influence puissante du système nerveux végétatif hypothalamo-hypophysaire sur la libération du glucose, probablement par glycogénolyse à laquelle le glucagon participe activement. Si nous analysons les caractères de la courbe d'hypoglycémie provoquée du lendemain, en dehors de son caractère d'insulino-résistance manifeste (puisque la chute glycémique maximale est minime et inférieure à celui de la courbe précédente), on constate à la quarante-cinquième minute une flèche d'hyperglycémie paradoxale de 0,50 p. 1.000 environ et d'une durée de quinze minutes, dont la nature nous a

vivement intriguée. Il nous semble plausible d'admettre qu'elle correspond à une phase d'hyperglycémie post-hypoglycémique décrite pour la première fois par Thayssen. Si elle en a l'horaire approximatif, son amplitude est considérable. L'intensité normale de la phase de Thayssen est variable chez le sujet normal. Elle n'est cependant guère supérieure à 0,20 p. 1.000 et sa durée n'excède guère quinze à vingt minutes. Chez le diabétique, elle est parfois minime, et le plus souvent absente. On a admis à une certaine époque qu'elle était consécutive à une phase d'adrénalinémie réactionnelle à l'hypoglycémie et qu'elle était due à la libération de glycogène hépatique. Il ne fait pas de doute qu'elle résulte d'une réaction compensatrice endocrinienne et enzymatique hyperglycémiante, agissant par glycogénolyse hépatique. Il est un fait très important : c'est qu'elle disparaît chez le chien après pancréatectomie (Aubertin et Castagnou). Or, lorsqu'on enlève le pancréas on tarit la quasi-totalité de la source de glucagon. On sait, par les expériences de Burger d'une part, de Staub, Sinn et Behrens d'autre part, que le glucagon agit par l'intermédiaire d'une glycogénolyse hépatique. Si la phase de Thayssen était produite par un effet passager de l'insulinase hépatique sur l'insuline exogène, l'ablation du pancréas ne devrait pas modifier l'allure habituelle de la courbe. Il est donc permis de penser que la phase de Thayssen, anormalement forte de notre malade, est provoquée par une hypersécrétion de glucagon, et non par un effet passager de l'insulinase hépatique.

3° *L'insulino-résistance de notre malade a été transitoire.* — Notre diabétique n'a pas toujours été insulino-résistante. En effet, au début de l'équilibration de son diabète par l'insuline, la glycosurie quotidienne est tombée à 5 g environ, avec un régime à 150 g d'hydrates de carbone préformés et 65 unités d'insuline. Elle a alors présenté, à plusieurs reprises, de légers malaises hypoglycémiques, à la suite desquels l'insulino-résistance s'est

progressivement installée puis aggravée. Il faut donc admettre la vraisemblance du déclenchement d'un mécanisme hyperglycémiant réactionnel contra-insuline de plus en plus puissant. Chez notre malade, il s'agit non d'une forme insulino-résistante, mais d'une phase d'insulino-résistance, puisque cette complication d'un diabète longtemps bénin n'a duré qu'environ deux mois, du 15 juillet au 19 septembre environ. A cette date, le diabète était pratiquement jugulé par le Glucidoral (glycémie : 1,73 g ; glucose urinaire : traces). Ce n'est cependant que le 9 février 1957, soit après cinq mois de traitement continu par le Glucidoral, que nous avons eu la confirmation biologique de la disparition complète de cette insulino-résistance. La malade avait alors pris, en cent cinquante-six jours, 161 g de Glucidoral. La courbe d'hypoglycémie du 9 février 1957, avec 12 unités d'insuline intraveineuse, observée deux cent dix minutes comme la précédente, mais commencée plus tardivement, montre une sensibilité normale avec une flèche d'hypoglycémie maxima de 0,71 g pour 1.000, représentant une chute glycémique de 48 p. 100 répondant aux critères d'insulino-sensibilité normale d'après Boulin. Il faut noter cependant l'extrême lenteur et le caractère incomplet de la phase de restauration glycémique, puisque le chiffre final était de 1,01 g contre 1,48 g avant l'épreuve. Le clocher glycémique de l'heure habituelle du déjeuner ne s'est pas reproduit. La phase de Thayssen, qu'on pourrait situer vers la soixantième minute, était insignifiante, voire discutable, puisque son clocher glycémique était de 7 cg seulement. Ce chiffre correspond au double de l'erreur de dosage possible. On peut penser que la glycogénolyse se faisait mal, puisque la restauration glycémique était pratiquement nulle en trois heures. La phase de Thayssen était minime. On peut en déduire que les réactions compensatrices endocriniennes et enzymatiques du système hyperglycémiant étaient devenues très faibles.

On est donc en droit de supposer que le Glucidoral a détruit des possibilités réactionnelles en bloquant principalement l'action du glucagon et accessoirement celle de l'insulinase hépatique.

Dans l'apparition de cette insulino-résistance, on pourrait discuter le rôle anaphylactique de l'insuline. Il n'a jamais été constaté chez notre malade de choc protéique lors de son utilisation. Même après cinq mois d'interruption et emploi de la voie intraveineuse, nous n'avons jamais constaté ni urticaire, ni asthme, ni eczéma. Le diaphragme électrophorétique, fait il est vrai un mois après la constatation de l'insulino-résistance, alors que celle-ci était peut-être déjà disparue, montre un taux normal de gamma-globulines. Il est donc difficile de réfuter complètement cette hypothèse de neutralisation de l'insuline par hypergammaglobulinémie. Nous estimons toutefois que cette éventualité est peu probable chez notre malade. De même, on ne peut invoquer, dans ce cas, aucune infection ou intoxication intercurrente cliniquement évidente.

Nous conclurons en attribuant surtout au glucagon, et peut-être à l'insulinase hépatique, l'apparition de cette insulino-résistance passagère.

III. — MÉCANISME D'ACTION DES SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS

Nous avons vu précédemment que trois hypothèses méritaient d'être retenues :

— Action bêta stimulatrice potentialisant l'insuline endogène,

— Action alfa inhibitrice antiglucagon,

— Inhibition de l'insulinase hépatique.

Nous essayerons, à la lumière de cette observation clinique, de déterminer quelle est l'hypothèse qui paraît la plus vraisemblable.

A. — Action bêta stimulatrice

Elle ne nous paraît pas cadrer avec les faits rapportés. Il nous semble logiquement impossible d'admettre que le diabète, si franchement insulino-résistant, aggravé même par l'injection d'insuline exogène, ait pu être réduit par la stimulation de la sécrétion d'insuline endogène. Que cette insuline endogène ait été revalorisée par l'inhibition d'un système antagoniste contra-insuline, est la seule hypothèse que l'on puisse vraiment retenir. On pourrait à la rigueur admettre, comme nous l'avons avancé plus haut, sans preuves, que les sulfamides hypoglycémiants pourraient transformer le glucagon en insuline. On sait que ce sont des substances complexes, chimiquement voisines, sécrétées par des cellules insulaires sœurs. Mais cette transformation ne pourrait s'admettre sans preuves histologiques ou chimiques.

Les constatations de Frank et Fuchs, de Loubatières, de Creutzfeldt, de von Holt, ne sont pas conciliables avec celles de Ferner et Runge. Les premiers ont expérimenté sur les animaux ; les seconds rapportent des constatations anatomo-cliniques faites chez l'homme. Les conclusions sont contradictoires. Les doses de sulfamides employées chez l'animal sont considérables, celles utilisées en clinique relativement peu importantes. Les faits ne sont donc pas absolument comparables. Les constatations de Ferner et Runge, assez critiquables, mériteraient d'être reprises. On peut donc retenir de cette discussion que s'il y a majoration de l'effet de l'insuline, elle paraît résulter plus du fait de l'inhibition du système antagoniste contra-insuline, que d'une réelle hypersécrétion de ce produit. La majoration de l'efficacité de l'insuline est donc toute relative et la portée de l'hypothèse de Loubatières s'en trouve singulièrement diminuée. Le cas que nous rapportons la rend peu vraisemblable.

B. — Action alfa inhibitrice

Franke et Fuchs ont décrit des lésions des cellules alfa dans le pancréas des sujets traités par les sulfamides. Loubatières a retrouvé une certaine dégranulation de ces mêmes cellules, comme d'ailleurs des cellules bêta, chez le rat et le lapin. Les doses de glucagon du pancréas diabétique sont normales, alors que les doses d'insuline sont réduites de moitié au moins par rapport au pancréas du sujet normal (Kenny). Il y a donc dans le pancréas diabétique une prévalence relative du glucagon sur l'insuline. Cette prévalence serait considérable en cas de diabète du type Young (Stahl et Dorner). Cependant, pour que les sulfamides hypoglycémiants agissent, de petites quantités de pancréas sont nécessaires et suffisantes. Cette action est nulle chez l'animal totalement dépancréaté. L'action alfa inhibitrice ne peut donc à elle seule tout expliquer. La présence d'insuline endogène est nécessaire. Dans notre observation, les sulfamides hypoglycémiants ont, de toute évidence, réduit progressivement les réactions compensatrices endocriniennes et enzymatiques du système hyperglycémiant. Ils ont de ce fait revalorisé l'action de l'insuline endogène qui existe en quantités appréciables chez les diabétiques âgés de plus de quarante-cinq ans, comme c'est le cas de notre malade. Selon toute vraisemblance, en raison du type hypophysaire de son diabète, de la phase de Thayssen très forte, notre malade devait avoir, lors de sa phase insulino-résistante, une très forte teneur en glucagon pancréatique. L'action alfa inhibitrice et anti-glucagon des sulfamides hypoglycémiants est donc très probable chez notre malade.

C. — Action anti-insulinase

L'hypothèse de Mirsky est ingénieuse et vraisemblable. Elle a une base expérimentale solide. De plus, elle a le mérite d'expliquer le fait avancé par Loubatières. Il a

constaté que l'administration conjointe d'insuline exogène et de sulfamide hypoglycémiant, majorait l'action de l'hypoglycémie chez le chien dépancréaté. Certes, il y a d'autres sources de glucagon en dehors du pancréas, mais elles sont réduites. Nous pensons que l'action anti-insulinasique des sulfamides hypoglycémiants a pu jouer dans notre observation, conjointement à leur action anti-glucagon. Les deux hypothèses ne s'excluent pas. Cependant, les remarques que nous avons faites sur les données physiologiques relatives à la phase de Thayssen, laissent supposer que l'action anti-glucagon des sulfamides est certainement beaucoup plus importante que l'action anti-insulinase.

En résumé, notre observation paraît démontrer que l'action hypoglycémiante du BZ 55 résulte de l'inhibition du système hyperglycémiant contra-insuline fourni essentiellement par le glucagon et l'insulinase. C'est par la réduction principalement de cette hormone et accessoirement de cet enzyme que l'insuline endogène se trouve relativement revalorisée et activée. Il ne semble pas y avoir augmentation de sa sécrétion ou accroissement relatif de son efficacité, comme le suppose Loubatières.

CONCLUSIONS

Nous rapportons un cas clinique de diabète insulino-résistant réduit par une cure prolongée de Glucidoral (BZ 55). Notre malade présente, après une passagère réduction de son diabète par un régime de 150 g d'hydrates de carbone et 65 unités d'insuline, une insulino-résistance progressive et totale. Cette insulino-résistance est prouvée cliniquement par l'inefficacité de la majoration des doses d'insuline de 65 à 120 unités, qui se traduit par l'accroissement de la glycosurie de 5 à 106 g. Avec le même régime à 150 g d'hydrates de carbone préformés et sans insuline, la glycosurie n'est plus que de 91 g. La courbe d'hypoglycémie provoquée montre une chute glycémique minime de 14,2 p. 100 et une flèche d'hyperglycémie paradoxale correspondant à l'horaire habituel de la phase de Thayssen. Après une suppression totale de l'insuline, ce diabète acido-cétosique est complètement réduit par une cure de 46 g de Glucidoral. Après une prise continue et parfaitement tolérée de 161 g de ce produit, une nouvelle courbe d'hypoglycémie montre une sensibilité normale à l'insuline avec une chute glycémique de 48 p. 100 et une quasi-disparition de la phase de Thayssen.

Certains caractères cliniques, en particulier la présence d'un syndrome de Morgagni-Morel fruste et une ménopause anticipée, permettent de penser que ce diabète présente une prévalence hypophysaire du type Young-Houssay.

Nous avons fait une revue générale des diverses causes d'insulino-résistance. Le plus grand nombre de cas semble

relever d'une inactivation de l'insuline soit par des produits d'histolyse comme dans les infections, soit par hyperproduction de gamma globulines, ou encore par des enzymes comme l'insulinase. Le système hyperglycémiant de la contre-régulation hormonale a très souvent une action prédominante. Dans certains diabètes insulino-résistants, stéroïdes ou hypophysaires, il y a hypersécrétion de glucagon.

Nous avons rassemblé les faits expérimentaux et cliniques concernant le mécanisme d'action des sulfamides hypoglycémiants. Notre observation paraît démontrer que le pouvoir hypoglycémiant du BZ 55 résulte de l'inhibition du système hyperglycémiant, formé essentiellement par le glucagon et l'insulinase. C'est par la réduction, principalement de cette hormone, et accessoirement de cet enzyme, que l'insuline endogène se trouve relativement revalorisée et activée. Il ne semble pas y avoir augmentation de sa sécrétion, ni accroissement relatif de son efficacité, comme le suppose Loubatières.

Notre observation, ainsi que celle d'Azerad, apportent des faits intéressants. Les sulfamides hypoglycémiants sont capables parfois de réduire ou d'améliorer certains diabètes insulino-résistants. Dans ces deux cas, il s'agit de diabètes sévères, devenus acidocétosiques, concernant des malades âgés de plus de cinquante-cinq ans. A côté des autres thérapeutiques de l'insulino-résistance (D. O. C. A., œstrogènes, cytochrome C, cocarboxylase, chlorure de cobalt, chlorure de nickel, phosphate disodique à 30 p. 100), les sulfamides hypoglycémiants doivent être retenus comme des agents très efficaces permettant de réduire ou même de supprimer l'insuline.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
R. SIGALAS.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
E. AUBERTIN.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 17 Mai 1957
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

Aubertin (E.). — L'insulino-résistance. *Bruxelles Médical*, 1936, n° 13.

Aubertin (E.). — Les sulfamides hypoglycémiants. *Journ. Méd. de Bordeaux*, octobre 1956.

Aubertin (E.) & Castagnou (R.). — Interprétation de la ligne de restauration de la courbe d'hypoglycémie obtenue par injection intraveineuse d'insuline chez le chien. *C. R. des séances de la Société de Biologie*, 1936, **122**, 826.

Bocrie (J. R.). — La glucagone, hormone pancréatique hyperglycémiante. Thèse, Paris, 1956, n° 183.

Bornstein (J.) & Lawrence (R. D.). — *Brit. Med. Journ.*, 1951, **2**, 1541.

Boulet (P.), Loubatières (A.), Mirouze (J.), Fruteau de Laclos (Ch.) & Bouyard (P.). — Essai thérapeutique du diabète sucré humain à l'aide de trois dérivés sulfamidés hypoglycémiants et anti-diabétiques dérivés du P. A. S. I. T. *Le Diabète*, 1956, n° 5, 223-229.

Boulin (R.). — Essais de traitement du diabète sucré par le B Z 55. *Presse Médicale*, 1956, n° 28, 643-645.

Boulin (R.), Lapresle (Cl.) & Guéniot (M.). — Augmentation des gamma-globulines du sérum au cours de l'insulino-résistance. *Le Diabète*, 1956, n° 1, 51-53.

Castagnou (R.). — Action hypoglycémiante de l'insuline chez le chien sous l'influence de la pancréatectomie, de la dégénérescence exocrine du pancréas après ligature des canaux et du jeûne prolongé. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Bordeaux, 1934, 156 pages.

Chassagnard (S.). — De l'insulino-résistance. Thèse, Paris, 1948.

Chimenes (H.). — Les lipodystrophies insuliniques. *Le Diabète*, 1955, n° 4, 105-123.

Darnaud (Ch.). — L'insulino-résistance. *Arch. Mal. App. Dig.*, décembre 1946, 489-502.

Derot (M.) & Rathery (M.). — Le glucagon, son rôle dans la pathogénie du diabète. *Le Diabète*, 1956, n° 3, 153.

Deuil (R.). — Le traitement du diabète sucré par les sulfamides hypoglycémiants. *Rev. du Praticien*, décembre 1956, n° 33.

Foa (P. P.), Weinstein (H. R.) & Smith (J. A.). — *Amer. Journ. Physiol.*, 1949, **157**, 197; 1952, **171**, 32.

Frank (H.), Fuchs (J.), Achelis (J.-D.), Hardebeck (K.) & Bertram (F.). — *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 7 novembre 1955, n° 40.

Felder (L.). — Effet inhibiteur du sérum d'un malade insulino-résistant. *Journ. Clin. Endocr.*, mai 1946, n° 6.

Ferner (H.) & Runge (W.). — Die Langerhansshen Inseln von Diabetikum B Z 55. *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 9 mars 1956, n° 10, 331-332.

Gogmos (R.). — Diabète et insulino-résistance. Sur un cas de diabète avec acidose. Thèse, Paris, 1951, n° 843.

Lebon. — Le diabète en pratique médicale (1 vol.). Masson & C^ie^, édit., Paris.

Loubatières (A.). — Mécanisme d'action des sulfamides hypoglycémiants et anti-diabétiques à la lumière des expériences récentes. *Le Diabète*, septembre-octobre 1956, n° 5, 217-221.

Loubatières (A.). — L'utilisation de certaines substances sulfamidées dans le traitement du diabète sucré expérimental. *Presse Médicale*, 1955, n° 82.

Loubatières (A.), Bouyard (P.), Fruteau de Laclos (Ch.). — Action curatrice du para-aminobenzène-sulfamido-isopropyl-thiodiazol sur le diabète sucré expérimental. *Le Diabète*, 1956, n° 1, 38-43.

Loubatières (A.), Bouyard (P.), Fruteau de Laclos (Ch.). — Le P. A. S. I. T. et le traitement du diabète sucré. *Sem. des Hôpitaux*, 1956, n° 9, 797-807.

Mirsky (A.), Perisutti (G.) & Diengott (D.). — *Metabolism*, mars 1956.

Moreau (R.), Deuil (R.) & Sarrazin (A.). — Application du traitement du diabète par le D 860. *Sem. des Hôp.*, décembre 1956, p. 930.

Perrin (J.). — Le traitement du diabète *per os*. *Labo-Pharma*, novembre 1956.

Phan Cong Hieu. — L'action hypoglycémiante de certains sulfamides et ses applications éventuelles au traitement du diabète. Thèse, Paris, 1956.

Rouzaud (Cl.). — Observations sur le B Z 55. *Le Diabète*, 1956, n° 3, 173.

Saric (R.). — L'exploration fonctionnelle du pancréas interne. Thèse, Bordeaux, 1936.

Saric (R.). — L'exploration fonctionnelle du pancréas endocrine. *Biologie méd.*, 1937, pp. 407-419.

Saric (R.). — L'épreuve d'hypoglycémie provoquée par injection intraveineuse dans les diabètes bronzés. *Gaz. hebd. Sc. méd. Bordeaux*, 5 février 1939, n° 6.

Staiil (J.). & Dorner (M.). — Recherches sur le glucagon. *Rev. franç. d'études chimiques et biologiques*, janvier 1957, p. 26.

THOMAS (J.). — Sulfamides hypoglycémiants et anti-diabétiques. *Rev. du Praticien*, 11 mai 1956.

UZAN (M.). — Propos sur les sulfamides hypoglycémiants. *Le Diabète*, 1956, n° 4.

VERGEZ (M.). — A propos d'un cas de diabète chez un addisonnien. Thèse, Bordeaux, 1955.

WRENSHALL (G. A.), BOGOCH (A.) & RITCHIE (R. C.). — *Diabètes*, 1952, pp. 1-87.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 1

OBSERVATIONS 3

L'INSULINO-RÉSISTANCE 12

I. — Définition 12

II. — Délimitation 12

III. — Les fausses insulino-résistances. - Erreurs de techniques. - Erreurs d'interprétation 14

IV. — Formes évolutives de l'insulino-résistance 15

V. — Etiologie générale et pathogénie des insulino-résistances 16

A. — L'insulino-résistance dans les infections. 16

B. — Insulino-résistances d'origine tissulaire. 16

C. — Insulino-résistances d'origine allergique. 18

D. — Insulino-résistances d'origine hépatique 18

E. — Insulino-résistances d'origine nerveuse. 19

F. — Insulino-résistances d'origine hormonale. 19

G. — L'insulinase 25

VI. — Conclusion sur l'insulino-résistance 26

LES SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS 27

I. — L'expérimentation sur l'animal 27

II. — L'expérience acquise en clinique humaine 29

DISCUSSION DE NOTRE OBSERVATION 35

I. — Prévalence hypophysaire du type Young-Houssay. 35

II. — Caractères particuliers de l'insulino-résistance de notre malade 37

III. — Mécanisme d'action des sulfamides hypoglycémiants 42
A. — Action bêta stimulatrice 43
B. — Action alfa inhibitrice 44
C. — Action anti-insulinase 44

Conclusions 47

Bibliographie 51

Bordeaux. — Impr. E. Drouillard, 3, place de la Victoire.